ITEM 319 : LYMPHOME MALIN

Hémopathie lymphoïde = prolifération clonale des lymphocytes matures (B, T ou NK), aux dépens des **tissu lymphoïde ganglionnaire**, parfois **extra-ganglionnaire** (rate, ORL, tube digestif, poumon…) ou **non lymphoïde** (peau, estomac…)
2 types de lymphomes : hodgkiniens (LH, 15%) et non hodgkiniens (LNH dont 85 % de LNH B).
2 types d'évolution clinique :
- Lymphomes « agressifs » (DLBCL, Burkitt) : évolution rapide, curable avec polychimiothérapie intensive.
- Lymphomes « indolents » (LF, LZM) : évolution lente, non éradicable à l'heure actuelle, alternance ttt/rémission.

ÉPIDÉMIO

- Cancer le plus fréquent en hématologie, fréquence en ↗ dans les pays développés.
- Incidence **LNH = 6e** cancer en France avec **17 000 nouveaux cas/an** vs **1900/an** pour les lymphomes hodgkiniens.
- Survenue à tout âge, rare chez l'enfant.
- Médiane d'âge de survenue : . LNH = 65 ans.
  . LH = 38 ans ➙ cancer le plus fréquent chez les personnes < 40 ans.

PHYSIOPATHOLOGIE

Physiopathologie :
- Lymphome développé à partir d'un équivalent normal d'une cellule du tissu lymphoïde (différenciation et activation).
- Anomalies génétiques, dont translocation, souvent mises en évidence.
- Classification OMS 2016, révisée en 2022 : entités définies selon aspect histologiques, immunophénotypiques, cytogénétique et moléculaires et évolution clinique.

Étiologies :
- **95 % sporadiques** sans agent étiologique associé.
- Agents infectieux via une stimulation chronique du système immunitaire : H. *pylori* pour MALT, VHC et LZM splénique.
- Agents infectieux via un rôle transformant direct : EBV, HTLV-1 ou HHV-8.
- Immunosuppression : . Déficits constitutionnels (maladie de Wiskott-Aldrich, ataxie télangiectasie).
  . Déficits immunitaires acquis : VIH, immunosuppresseurs (greffe d'organe).
- Pathologies auto-immunes : SGS, PR, lupus, maladie cœliaque.
- Facteurs de risque plus récemment identifiés :
  . ATCD familiaux d'hémopathies (mais pas dépistage systématique).
  . Pesticides (agriculteurs, viticulteurs) et solvants : reconnaissance en **maladie professionnelle.**

DIAGNOSTIC

C

- Interrogatoire : ATCD, maladie auto-immune, médicaments, comorbidités (cardiaques).
- **Signes généraux** = signes B :
  . **Amaigrissement > 10 % du poids du corps en moins de 6 mois.**
  . **Fièvre au long cours** inexpliquée : température ≥ 38 °C pendant > 8 jours sans cause infectieuse retrouvée.
  . **Sueurs nocturnes profuses.**
- **AEG = échelle OMS ou Performans status :**
  . 0 : activité normale.
  . 1 : activité physique diminuée, patient ambulatoire, travail.
  . 2 : ambulatoire et qui prend soin de lui, mais incapable de travailler, alité/chaise < 50 % du temps de veille.
  . 3 : capable de quelques soins, alité/chaise > 50 % du temps de veille.
  . 4 : alité en permanence, aide permanente.
- **ADP périphérique**, superficielle, unique ou non, le plus souvent asymétrique, suspecte si : **> 2 cm**, ancienneté > 1 mois, ferme, non inflammatoire, non adhérente, indolore (sauf à l'ingestion d'alcool dans le lymphome de Hodgkin exceptionnellement), non satellite d'une infection ou d'une lésion tumorale, non contemporaine d'un épisode fébrile transitoire.
- Atteinte de **l'anneau de Waldeyer** (hypertrophie amygdalienne, base de langue, atteinte du cavum) : présence d'une masse asymptomatique, dysphagie, odynophagie, dysphonie, otalgie réflexe.
- **Atteinte ganglionnaire profonde** (médiastinale, abdominale) responsable d'un **syndrome compressif** : dyspnée, toux, Sd cave supérieur, OMI (compression veineuse iliaque ou de la veine cave inférieure), thrombose veineuse profonde, compression médullaire (épidurite).
- **Splénomégalie** +/- importante**, hépatomégalie.**
- Signes hématologiques : asthénie/dyspnée (anémie), saignement (thrombopénie), infection (neutropénie).
- **Prurit** inexpliqué (LH).
- Signes spécifiques d'atteinte extra-ganglionnaire : **tube digestif** (troubles dyspeptiques, diarrhées, hémorragies digestives, syndrome occlusif), ORL (sinus, glandes salivaires, thyroïde), **poumon**, **SNC** (confusion, crise comitiale, déficit moteur), **cutanée** (lésion d'aspect et d'étendue variables)**, os, testicule, annexes de l'œil**…

Urgence

Syndrome cave supérieur	Rapidement progressif : **œdème en pèlerine, comblement des creux sus-claviculaires, circulation veineuse collatérale, turgescence jugulaire, céphalées, dyspnée/orthopnée, toux.**
Masse abdominale	Rapidement progressive : **douleurs abdominales, syndrome occlusif, compression veineuse.** ➙ Souvent révélatrice d'un **lymphome de Burkitt** chez l'enfant ou l'adulte jeune. ➙ Rechercher un syndrome de lyse tumorale spontanée.
Compression radiculo-médullaire	- **Douleurs radiculaires** : ↗ par la toux, l'effort, le décubitus ± **signes déficitaires.** - **Signes de compression médullaire** : claudication médullaire intermittente, troubles sphinctériens, paraparésie ou paraplégie vraie avec syndrome pyramidal.

PC	Biopsie tissulaire	ADP superficielle	**Cytoponction**	= Orientation diagnostique seulement, réservée en cas **d'urgence, NE permet pas de poser le diagnostic de lymphome.** - **Diagnostic différentiel** : pus franc, cellules de cancer solide. - **Cellules lymphomateuses → biopsie-exérèse ganglionnaire.** - **Non contributive → biopsie-exérèse ganglionnaire.**
			Biopsie-exérèse chirurgicale	= **Confirmation diagnostique**, avec analyse de la structure complète du ganglion. - Du ganglion le plus suspect (clinique et/ou PET avec fixation forte) et le plus facile d'accès. - Éviter l'exérèse d'une ADP inguinale (risque de lymphœdème). - Envoi du ganglion à l'état frais, non fixé : . Apposition sur lame (cytologie). . Fixation en formol et inclusion en paraffine FFPE (histologie). . Congélation (analyse moléculaire). . Culture (cytogénétique). . Tumorothèque (recherche avec le consentement). - Détermination du sous-type de lymphome avec l'ensemble de ces examens (!! > 60 sous-types dans la classification OMS 2022), avec relecture systématique par le réseau Lymphopath. NB : **pas de corticothérapie** en cas de suspicion de lymphome, car négative l'histologie**, sauf urgence compressive.**
		ADP profonde		- **Microbiopsie scannoguidée percutanée** ou **biopsie chirurgicale.**	
				- **Examen morphologique** : architecture de la prolifération : nodulaire/diffuse, aspect des cellules tumorales. - **Analyse cytologique :** sur apposition, analyse plus fine des cellules tumorales. - **Analyse immunophénotypique par immunohistochimie sur FFPE (ou immunophénotypage sur cellules en suspension : LCR, moelle, sang, liquides séreux…)** : rechercher les marqueurs de différenciation (CD). → Lymphome de Hodgkin : CD15+, CD30+, CD45-, CD20-, EBV+ (30 %). → Lymphome non hodgkinien B : CD20+ (panel avec CD10, CD5, CD20, Bcl2). → Lymphome non hodgkinien T : CD3+. + Recherche de l'EBV par hybridation in situ sur lame coupée de FFPE (sonde EBER). - **Analyse cytogénétique (caryotype ou FISH)** : recherche d'anomalie chromosomique récurrente (t(8;14) et Burkitt, t(14;18) et Folliculaire, t(11;14) et Manteau. - **Analyse moléculaire** : recherche de mutation récurrente d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs par séquençage à haut débit (NGS), de réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines ou le récepteur T à l'antigène.	
	Bio			- **NFS** : **anémie inflammatoire**, **lymphopénie** et/ou **polynucléose neutrophile**, thrombopénie (infiltration médullaire ou hypersplénisme ou auto-immunité. - Frottis sanguin : phase circulante (cellules tumorales dans le sang) rare → syndrome lymphoprolifératif. - Ionogramme, créatininémie, acide urique, P, Ca. - **Bilan hépatique.** - **EPP** ± **immunofixation** si pic monoclonal.	
	Bilan d' extension			- **RP de face** (mesure du rapport médiastino-thoracique → forme Bulky des LH). - **TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne.** - **TEP-scanner** : pour bilan initial (staging) et suivi de la réponse thérapeutique pour lymphome agressif, lymphome de Hodgkin et lymphomes folliculaires. !! Bilan d'extension ostéo médullaire des LH et DLBCL, qui permet de surseoir à la BOM. - **Biopsie ostéomédullaire et myélogramme** si lymphome agressif (non indiqué pour LH et DLBCL où le PET remplace la BOM). - **Ponction lombaire** si lymphome agressif ou selon la localisation (cérébrale, testicule, ORL). - Autre selon le contexte : **endoscopie digestive, examen ORL complet, IRM cérébrale**…	
	Bilan d'évolutivité			- **Sd tumoral : LDH, β2-microglobuline ↗.** - **Sd inflammatoire : VS/CRP, fibrinogène ↗.** - **Sd d'activation macrophagique : Ferritine/TG ↘.** - **Sd de lyse tumorale : hyperK, hyperP, hypoCa, hyperuricémie, LDH ↗, IRA.** - **Calcémie (↗ sur Sd paranéoplasique).**	
	Bilan du terrain			- Comorbidité, état nutritionnel (albumine), score gériatrique. - Cardiaque : ECG, échographie cardiaque ou scintigraphie (si anthracyclines). - Pulmonaire : **EFR, DLCO** si chimiothérapie avec bléomycine envisagée (LH). - Bio : créatinine, glycémie, iono, bilan prétransfusionnel, AAN, FR, test de Coombs direct. - Si irradiation cervicale/ORL : TSH, bilan dentaire (consultation + orthopantomogramme). - Sérologie : **VIH**, **VHB** et **VHC** systématique ± **EBV, HTLV1, HHV8** selon le type de lymphome. - **CECOS : congélation de sperme** chez H, **congélation d'ovocytes** chez F. - Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer - Dossier discuté en RCP et programme personnalisé de soins.	

PRONOSTIC

Classification d'Ann-Arbor

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire. IE : atteinte localisée d'un seul territoire extraganglionnaire.
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire avec une atteinte ganglionnaire à distance ou plusieurs atteintes extraganglionnaires.
A	- Absence de signes généraux cliniques (A) et/ou biologiques (a).
B	- Signes généraux cliniques (B) : . **Fièvre > 38°** inexpliquée **> 8 jours.** et/ou . **Sueurs nocturnes.** et/ou . **Amaigrissement > 10 % du poids** en **6 mois.** - Signes généraux biologiques (b) : **syndrome inflammatoire** inexpliqué **> 8 jours.**
E	- **Atteinte extraganglionnaire de contiguïté** d'un territoire ganglionnaire atteint.
X	= **Bulky** : masse tumorale volumineuse = **> 10 cm** ou **rapport médiastino-thoracique ≥ 0,35.**

→ Une **splénomégalie** ou une **atteinte amygdalienne** sont comptées comme atteinte ganglionnaire.
→ Une atteinte bilatérale d'une même aire ganglionnaire compte pour 2 aires ganglionnaires.

Facteurs pronostiques initiaux liés à la maladie	- Histologie : . **Lymphome folliculaire** > **diffus.** . **Lymphome à petites cellules** (indolent, de bas grade) > **à grandes cellules** (agressif). . **Lymphome de Hodgkin** > **non hodgkinien.** - Stade Ann-Arbor. - **Nombre d'atteintes viscérales** dans les lymphomes agressifs. - **Nombre d'atteintes ganglionnaires** dans les lymphomes de haut grade. - **Masse tumorale volumineuse.** - **Anémie.** - **LDH élevés.**
Facteurs pronostiques liés au terrain	- **Âge > 60 ans, comorbidité.** - Atteinte de l'atteinte générale : **score PS OMS ≥ 2.** - Présence de **signes généraux cliniques** (B) ou **biologiques** (b). - **Lymphopénie** dans la maladie de Hodgkin.
Réponse au traitement	- **Mise en rémission complète.** - À l'étude : normalisation précoce du TEP-scan après 2-3 cures…
Évolution	- **Lymphome non hodgkinien de bas grade** : survie longue (10 ans), guérison exceptionnelle. - **Lymphome non hodgkinien agressif** : guérison dans **50 %** des cas par un traitement lourd. - **Lymphome de Hodgkin** : **90 %** de guérison dans les formes précoces, 50 % dans les formes étendues.

TTT

= Tumeur très chimiosensible : **aucun intérêt d'une chirurgie d'exérèse.**
- Suivi : examens cliniques rapprochés pendant 2 ans, imagerie à la fin du traitement (confirme une rémission complète) et à 6 et 12 mois, puis suivi au long court (complications tardives).

Rituximab Mabthera®		= **Ac monoclonal anti-CD20** : efficace dans les lymphomes non hodgkiniens B. Administration IV lente, utilisée seule ou plus souvent avec chimiothérapie. EI : - **Syndrome de relargage cytokinique** (immédiat, bénin) : **fièvre, frissons, érythème cutané**, **prurit, hypo-** ou **hypertension**, **dyspnée**, avec parfois **bronchospasme** → régresse à l'arrêt de la perfusion ± **antihistaminique** et **corticoïdes**, ne contre-indique pas la reprise du traitement. - **Réaction anaphylactique vraie** (rare).
Chimiothérapie	Complications communes	- À court terme : **alopécie, nausées/vomissements, cytopénie, anorexie, mucite.** - À long terme : **néoplasie 2ndr** (tumeur solide, hémopathie), **hypofertilité.**
	Complications spécifiques	- Adriamycine : **nécrose cutanée** si extravasation, **toxicité cardiaque cumulative.** - Bléomycine : **fièvre/frissons** à l'injection, **toxicité pulmonaire aiguë** (immuno-allergique) et **retardée** (fibrose), **toxicité cutanée** (photosensibilité, traces brunes). - Vinblastine : **neuropathie périphérique** (dont constipation). - Dacarbazine : **réaction pseudo-grippale retardée.**
Radiothérapie		- Utilisé uniquement dans le lymphome de Hodgkin. - Très rarement en cas de lymphome non hodgkinien, à titre palliatif/symptomatique.

LYMPHOME DE HODGKIN

Prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois une extension extra-ganglionnaire. Se différencie des LNH par :
- La présence de **cellules de Reed-Sternberg.**
- Une présentation clinique plus souvent **localisée** au diagnostic, avec atteinte médiastinale qui peut être compressive +/- épanchement péricardiaque réactionnel.
- Un **meilleur pronostic** (un des cancers les plus curables).

Évolution : lente, diffusion par **voie** lymphatique (généralement sus-diaphragmatique, puis extension de **proche en proche** aux territoires ganglionnaires adjacents), et/ou **hématogène** (médullaire, splénique, viscérale) secondairement.

EPID.

- Incidence ~ 1900/an stable, 2 pics = **sujet jeune** de 15 à 35 ans et **sujet âgé** ≈ 70 ans.
- **30 %** associés à EBV, avec notamment un sur-risque dans les **5 ans** après une **mononucléose infectieuse symptomatique.**
- FdR : généralement aucun, ou **infection à VIH**, **prédisposition génétique** (risque x 100 chez jumeau homozygote).

DIAGNOSTIC

C

= Le plus souvent localisé au diagnostic : **2/3** au stade localisé (I ou II), **1/3** au stade étendu (III ou IV).
- **ADP périphériques** (80 %) : persistantes, généralement indolores, non inflammatoires, fermes, non fixées, touchant préférentiellement le territoire **sus-diaphragmatique** (**aires cervicales basses ++)** de façon asymétrique.
- **ADP médiastinale** (10 %) : . Découverte fortuite à la RP.
  . **Signes de compression** : **toux, dyspnée, douleur**, rarement **syndrome cave supérieur.**
- Signes généraux (10-20 %) : **fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, prurit.**
- **Douleurs ganglionnaires à l'ingestion d'alcool** (rare, mais spécifique).

PC

Biopsie ganglionnaire

= Confirmation diagnostique.
- **Cellules de Reed-Sternberg** = grande cellule à noyau multilobé, avec volumineux et multiples nucléoles, cytoplasme abondant et clair : cellule tumorale de nature B avec perte des marqueurs de surface, représentant **< 5 % du tissu ganglionnaire.**
- Au milieu d'un **important infiltrat réactionnel : granulome, sclérose, richesse/déplétion lymphocytaire** → négativation de la biopsie par la corticothérapie.

→ Aucune anomalie génétique associée : **analyse cytogénétique** non nécessaire.

Lymphome de Hodgkin classique (95 %)	= **CD30+, CD15+, CD45-, EMA-, CD20- .** - **Scléro-nodulaire** (70 %). - **Prédominance lymphocytaire** (5 %). - **Cellularité mixte** (20-25 %). - **Déplétion lymphocytaire** (< 5 %). Le sous-type histologique ne modifie pas la prise en charge.
LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (5 %)	= **Para-granulome nodulaire de Poppema et Lennert.** - Aspect en « pop-corn » des cellules tumorales. - Immunophénotype différent : **CD30 -, CD15 -, CD45 +, EMA ±, CD20 +.** → Considéré comme un **lymphome B indolent.**

PRONOSTIC

À un stade localisé (I ou II)	FDR selon l'EORTC : - **Âge ≥ 50 ans.** - **Aires ganglionnaires envahies > 3.** - **VS > 50 mm** à la 1re heure, ou **> 30 mm en présence de symptômes B.** - **Masse médiastinale > 10 cm** ou **rapport médiastino-thoracique > 0,35.**
À un stade disséminé (III ou IV)	Score IPS : favorable si ≤ 2 FR, défavorable si ≥ 3 FR. - **Âge ≥ 45 ans.** - **Sexe masculin.** - **Stade IV.** - **Hypoalbuminémie < 40 g/L.** - **Anémie < 105 g/L.** - **Hyperleucocytose > 15 G/L.** - **Lymphopénie < 0,6 G/L** ou < 8 %.

TTT

- But : guérison sans séquelle → obtenue dans **90 %** des cas tous stades confondus.

Forme localisée (I-II)	- **Chimiothérapie** : 3-4 cycles d'**ABVD** = **adriamycine + bléomycine + vinblastine + dacarbazine.** - **Radiothérapie** : 30 Gy sur les sites ganglionnaires **initialement envahis** (après chimiothérapie).
Forme disséminée (III-IV)	- **Chimiothérapie exclusive** : 6 cures de **BEACOPP** ou 8 cures d'**ABVD.**
Rechute	- **Brentuximab-védotine** : Ac immuno-conjugué = anti CD30 couplé à un cytotoxique.
Mesures associées	- Pose de **chambre implantable (PAC).** - **CECOS**, **contraception efficace** chez la femme. - **Arrêt du tabac impératif +++** : risque important de cancers secondaires.

ÉVOL

- Complications tardives, généralement iatrogène.
- Suivi prolongé ++.

	Non maligne	- **Cardiaque** (radiothérapie, anthracycline) : insuffisance coronarienne, péricardite, cardiopathie. - **Hypothyroïdie** (radiothérapie cervicale) : 50 % des patients dans les 10 premières années. - **Hypofertilité/stérilité** (alkylants, rare avec le protocole ABVD). - **Fibrose pulmonaire** (bléomycine, radiothérapie thoracique). - **Infection.** - **Carie dentaire.**
	Maligne	- **Myélodysplasie** et **leucémie aiguë.** - **Lymphome malin non hodgkinien.** - **Tumeur solide** : **sein** (après radiothérapie), **poumon, thyroïde**…

LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN

Groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes :
- Atteinte ganglionnaire (60 %), extra-ganglionnaire (40 %) associée ou isolée (digestive, cutanée, ORL, testiculaire, cérébrale).
- Formes « agressives » 50-60 % (chimio-immunothérapie) vs formes « indolentes » 40-50 % (abstention thérapeutique possible).

Pronostic :
- LNH diffus à grandes cellules B : 50 % de survie à 5 ans.
- Lymphome folliculaire : 76 % de survie à 5 ans.

EPID.		- **Incidence en augmentation** importante (+ 3,5 %/an) inexpliquée, stabilisée actuellement : **17 000/an,** 7 fois plus fréquent que le lymphome de Hodgkin. - Atteinte à tout âge, âge médian au diagnostic = **65 ans.** - Légère prédominance masculine (54 %).
FDR	Infection virale	- **EBV** : **lymphome de Burkitt endémique** (africain), **lymphome de l'immunodéprimé.** - **VIH** : **LNH agressif**. - **VHC** : **lymphome de la zone marginale.** - **HTLV1** : rétrovirus associé à un risque de **leucémie/lymphome T** de l'adulte, principalement aux Caraïbes, au Japon, en Afrique centrale et de l'Est et en Amérique du Sud. - **HHV8** : **lymphome des séreuses** chez le VIH+.
	Infection bactérienne	- ***Helicobacter pylori*** : **lymphome du MALT gastrique.** - Rôle discuté : . ***Campylobacter jejuni*** et MALT du **grêle.** . ***Borrelia burgdorferi*** et MALT **cutané.** . ***Chlamydia psittaci*** et MALT **oculaire.**
		- **Déficit immunitaire** : infection VIH, traitement immunosuppresseur, transplantation. - Pathologie associée : **leucémie lymphoïde chronique, lymphome de Hodgkin, maladie auto-immune.** - Facteur environnemental (suspecté) : **pesticide, dioxine.**
DIAGNOSTIC	C	- **Syndrome tumoral** = **ADP, splénomégalie, hépatomégalie** : atteinte souvent disséminée, avec extension possible sans passer de proche en proche. - Signes généraux : **symptômes B**, **asthénie.** - **Syndrome compressif** (plus fréquent avec les LNH, notamment agressifs) : **syndrome cave supérieur, occlusion digestive** (lymphome de Burkitt), **anurie, cholestase, insuffisance rénale obstructive, compression médullaire**…
	Type	- **Indolent** : **lymphome folliculaire (80 %), de la zone marginale, lymphocytique, lympho-plasmocytaire.** - **Intermédiaire** : **lymphome du manteau.** - **Agressif** : **lymphome diffus à grandes cellules (60 %)**, majorité des **lymphomes T** (sauf **lymphome T cutané** : mycosis fongoïde (syndrome de Sézary), lymphome anaplasique cutané primitif). - **Très agressif** (urgence thérapeutique) : **lymphome de Burkitt, lymphome lymphoblastique.**
	PC	Biopsie ganglionnaire

Morphologie : . **Architecture nodulaire** : lymphome folliculaire, de la zone marginale ou du manteau.
. **Architecture diffuse** : autres lymphomes ou évolution diffuse d'une forme nodulaire.
. **Taille cellulaire** : petites cellules = indolent et grandes cellules = agressif.
. Autres : **contours nucléaires, cytoplasme.**

Immunophénotypage : type B (CD20+) ou T (CD3+), marqueurs de différenciation lymphocytaire

Cytogénétique ou **biologie moléculaire** (sur fragment congelé) :
- **t(14;18)** ou **Bcl-2 réarrangé** = **lymphome folliculaire.**
- **t(11;14)** ou **Bcl-1 réarrangé** (**cycline D1**) = **lymphome du manteau.**
- **t(8;14)** ou variant (t(2:8) ou t(8:22), ou **C-myc réarrangé** = **lymphome de Burkitt.**

L. A PETITES CELLULES B

TYPE

Lymphome B (85 %) CD 20+

Immature

- **Lymphome lymphoblastique B.**

Mature

- **Lymphome diffus à grandes cellules** (35 %).
- **Lymphome folliculaire** (20 %).
- **Lymphome de la zone marginale** :
  . Du **MALT** : tube digestif, poumon, glandes lacrymales, thyroïde ou sein.
  . **Splénique** ou **ganglionnaire.**
- **Lymphome du manteau.**
- **Lymphome lymphocytique** (forme ganglionnaire LLC).
- **Lymphome de Burkitt.**
- **Lymphome lympho-plasmocytaire = maladie de Waldenström.**

Lymphome T (15 %) CD 3+

Immature

- **Lymphome lymphoblastique T.**

Mature

- **Forme leucémique** : leucémie/lymphome prolymphocytaire T, à cellules à grains, à cellules NK ou leucémie/lymphome T de l'adulte (à HSV1).
- **Forme ganglionnaire** : **lymphome T périphérique** ++, lymphome T angio-immunoblastique, lymphome anaplasique à grandes cellules.
- **Forme extra-ganglionnaire** : **mycosis fongoïde** (syndrome de Sézary), lymphome anaplasique cutané primitif, lymphome T sous-cutané type panniculite, lymphome T/NK extra-nodal type nasal, lymphome T avec entéropathie, lymphome T γδ hépatosplénique.

PRONOSTIC

- Les **lymphomes de phénotype T** sont généralement de plus mauvais pronostic.
- Index pronostique : **IPI** pour les lymphomes diffus à grandes cellules, **FLIPI** pour les lymphomes folliculaires.

Scores pronostiques

IPI

= *International prognostic index* : **lymphomes diffus à grandes cellules.**

- Âge > 60 ans.
- Stade III ou IV.
- Taux de LDH élevé.
- Index de performance OMS ≥ 2.
- Atteinte ≥ 2 sites extra-nodaux.

0 FdR	Très bon pronostic	95 % de survie à 4 ans
1-2 FdR	Bon pronostic	80 % de survie à 4 ans
3, 4 ou 5 FdR	Mauvais pronostic	55 % de survie à 4 ans

FLIPI

= *Follicular Lymphoma International Pronostic Index* : **lymphomes folliculaires.**

- Âge > 60 ans.
- Stade III ou IV.
- Taux de LDH élevés.
- > 4 atteintes nodales.
- Hb < 12.

0 ou 1 FdR	Risque faible	90 % de survie à 5 ans
2 FdR	Risque intermédiaire	75 % de survie à 5 ans
≥ 3 FdR	Haut risque	50 % de survie à 5 ans

TTT

Indication

- LNH indolent de faible masse tumorale : **abstention thérapeutique** avec surveillance.
- LNH indolent de forte masse tumorale : **chimiothérapie (R)CHOP.**
- Lymphome agressif : **chimiothérapie intensive ± autogreffe de cellules souches.**

Moyens thérapeutiques

- **Immunochimiothérapie : anti-CD20 Rituximab + CHOP** = **cyclophosphamide + adriamycine** (hydroxy-doxorubicine) + **vincristine** (Oncovin®) + **prednisone.**
- **Prophylaxie neuro-méningée** : en cas de lymphome agressif.
- Risque de **syndrome de lyse** à la mise en route de la chimiothérapie, notamment pour les lymphomes agressifs (de Burkitt surtout) : traitement préventif, surveillance.
- **Radiothérapie** rarement utilisée : pour LH localisé ou à visée symptomatique/palliative.

Évolution

Lymphome indolent	= Guérison exceptionnelle, survie médiane = 10 à 20 ans. - **Rechutes** constantes, de plus en plus rapprochées. - **Transformation en lymphome agressif** : risque = **3 %**/an.
Lymphome agressif	= **50 %** de guérison.

Lymphome folliculaire

- **25** % des lymphomes, 2e sous-type de LNH après le DLBCL.
- Évolution **indolente** (médiane de survie = 15 ans), paucisymptomatique (installation progressive).
- Formes disséminées très fréquentes, polyadénopathies superficielles et profondes asymétriques, atteintes viscérales possibles (stade IV), notamment médullaire.
- Histologie : infiltration nodulaire par de petites cellules issues des centres germinatifs, noyaux clivés.
- Immunophénotypage : **CD20+, CD10+, BCL6+, BCL2+, CD5-.**
- Cytogénétique : **t(14 ;18)** qui place BCL2 sous le contrôle de l'enhancer codant pour les chaînes lourdes des Ig → surexpression de BCL2.
- Critères de traitement (RCHOP) : formes de forte masse tumorale :
  - > 60 ans.
  - Hb < 12 g/dl.
  - Envahissement médullaire.
  - Masse ganglionnaire > 6 cm.
  - Augmentation β2-microglobuline.

	Lymphomes de la zone du manteau		- **3-10 %** des lymphomes. - Prolifération nodulaire première, puis diffuse. - Immunophénotypage : **CD20+, CD10-, CD5+, CD23-**. - Cytogénétique : t(11 ;14) qui place BCL1 (cycline D1) sous le contrôle de l'enhancer codant pour les chaînes lourdes des Ig → surexpression de Cycline D1. - Atteintes souvent disséminées, ganglionnaires et extraganglionnaires, localisations fréquentes au niveau digestif (polypose lymphomatoïde), médullaire et sanguine. - **Mauvais pronostic** : immuno-chimiothérapie intensives.
	Lymphome de la zone marginale		Zone marginale : zone en périphérie de la zone du manteau, à la frontière de la pulpe blanche et de la pulpe rouge ganglionnaire. - Prolifération nodulaire première, puis diffuse. - Immunophénotypage/cytogénétique : petites cellules **CD20+, CD5-, CD10-, CD23-**. - Localisation ganglionnaire : **moins indolentes**. Traitement par immunochimiothérapie. - Localisation extra-ganglionnaire : souvent **indolentes**, associées à des infections. • Lymphome de MALT : digestif : estomac (H. *pylori*) > colon, grêle (C. *jejuni*), thyroïde, peau (*Borrelia burgdorferi*), paupière, parotide, poumon. • Lymphome splénique de la zone marginale : très indolent, association à localisation médullaire fréquente, lymphocytes d'aspect villeux au frottis, association au VHC possible. Traitement possible par splénectomie initiale.
	Lymphome lymphocytique		Forme ganglionnaire (sans hyperlymphocytose, < 5 G/L) de la leucémie lymphoïde chronique : - Infiltration ganglionnaire diffuse par des lymphocytes monoclonaux **CD20+, CD5+, CD10-, CD23+** (= LLC). - Prise en charge idem LLC.
DLBCL	**Lymphome diffus à grandes cellules B**		- **35 %** des LNH (majorité des patients). - Présentation agressive, prise en charge urgente. - Histologie : grandes cellules détruisant l'architecture ganglionnaire, CD20+. - Traitement : immunochimiothérapie par **RCHOP**, comportant un alkylant (cyclophosphamide), une anthracycline (doxorubicine), un poison du fuseau (vincristine) et des corticoïdes (prednisone).
LYMPHOME T			- **15 %** des LNH, CD3+. - Nombreux sous-types : lymphome angio-immunoblastique, lymphome anaplasique ALK +/- (meilleur pronostic que les autres lymphomes T), leucémies/lymphomes T de l'adulte liées à l'HTLV-1 (Japon, Caraïbes, Afrique Noire intertropicale). - Mauvais pronostic.
CAS PARTICULIERS	**Lymphome de Burkitt**		= Lymphome développé aux dépens d'un lymphocyte immature, s'apparentant à la leucémie aiguë de Burkitt, mais avec un **envahissement médullaire < 20 %.** **!! Peu fréquent**, à connaître, car urgence thérapeutique. - **Forme endémique liée à** l'**EBV** (Afrique) : jeune enfant, localisation maxillo-faciale surtout. - **Forme sporadique** (pays occidentaux) : touche l'enfant ou l'adulte jeune, masse abdominale le plus souvent (avec risque occlusif), rarement associé à EBV (30 %).
		Dg	- Histologie : prolifération diffuse de cellules de taille moyenne issues du centre germinatif, très proliférante. - Immunophénotype : CD20+, CD10+, BCL6+, Myc+, BCL2-. - Cytogénétique : **t(8 : 14)** (ou **variant t(2:8)** ou **t(8:22)),** qui place c-Myc sous le contrôle de l'enhancer codant pour les chaînes lourdes Ig → surexpression de Myc et **réarrangement de c-myc**, ki67 élevé. - Masse tumorale volumineuse et rapidement progressive, notamment au niveau iléo-caecal. - Bilan d'extension médullaire et ponction lombaire : **envahissement médullaire** et **neuro-méningé** fréquent : facteur pronostique.
		TTT	= A débuter en urgence : très chimiosensible avec chimiothérapie intensive. - Risque élevé de **syndrome de lyse tumorale** (spontanée ou sous traitement).
		Pronostic	Bon : 90 % de rémission chez enfant.
	Lymphome lympho-blastique		= Prolifération de cellules immatures ou blasts lymphoïdes au niveau médiastinale, souvent de phénotype T, qui sont des formes exclusivement ganglionnaires de LAL (myélogramme < 20 % de blastes). - Médiane d'âge = 16 ans. - Manifestation : syndrome cave supérieur, épanchement pleural, épanchement péricardique… - Traitement : **urgence thérapeutique**, traitement identique à une **LAL.**
	Maladie de Waldenström		= **Lymphome B lympho-plasmocytaire** : infiltration lympho-plasmocytaire médullaire ± sanguine, splénique et ganglionnaire, avec sécrétion d'une Ig monoclonale IgM. - **Syndrome tumoral** : splénomégalie, ADP. - Sans atteinte osseuse, ni hypercalcémie (≠ myélome). - Manifestation auto-immune : **cryoglobulinémie, AHAI, PTI, neuropathie périphérique démyélinisantes** (anti-MAG). - IgM monoclonal : **hyperviscosité** (Ig > 40 g/L), **hypervolémie, hémorragie, amylose**.